



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06239862 A**(43) Date of publication of application: **30.08.94**

(51) Int. Cl.

C07D473/06**A61K 31/52****A61K 31/52****A61K 31/52****A61K 31/52****A61K 31/52**(21) Application number: **05316132**(22) Date of filing: **16.12.93**(30) Priority: **24.12.92 JP 04344116**(71) Applicant: **KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD**

(72) Inventor: **SUZUKI FUMIO**
SHIMADA JUNICHI
KOIKE NOBUAKI
KASE HIROSHI
NAKAMURA JOJI
SHIOZAKI SHIZUO
NONAKA HIROMI

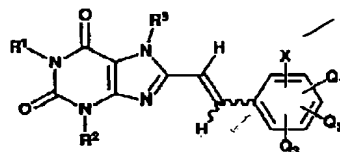
(54) **XANTHINE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new compound useful as a therapeutic agent for Parkinson's disease, geriatric dementia, depression, osteoporosis, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R_1 to R_3 are H or lower alkyl; Q_1 to Q_3 are H, lower alkyl, lower alkoxy or halogen; X is CO_2R_4 (R_4 is H, hydroxyl, lower alkyl, etc.) or SO_2R_5 (R_5 is hydroxyl, lower alkoxy, group of formula II [R_6 and R_7 are H, (substituted) alkyl, aryl, group of formula III ((m) is 1-3; R_8 and R_9 are H or lower alkyl), etc.], etc.)) such as 4,5-dimethoxy- β -(7-methyl-1,3-dipropylxanthin-8-yl)styrene-2-sulfonic acid. The compound of formula I is obtained by sulfonylating a xanthine derivative of formula IV with a sulfonylating agent (e.g. chlorosulfonic acid) by using a reaction solvent (e.g. carbon tetrachloride, etc.). The reaction is preferably carried out at -40 to 70°C for 30 minutes to 3 hours.

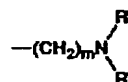
COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



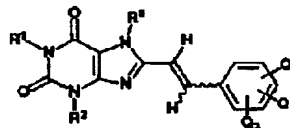
I



II



III



IV

(11)特許出願公開番号

特開平6-239862

(43)公開日 平成6年(1994)8月30日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 473/06				
A 6 1 K 31/52	A A B	7431-4C		
	A A M	7431-4C		
	A B J	7431-4C		
	A C D	7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 OL (全 28 頁) 最終頁に続く

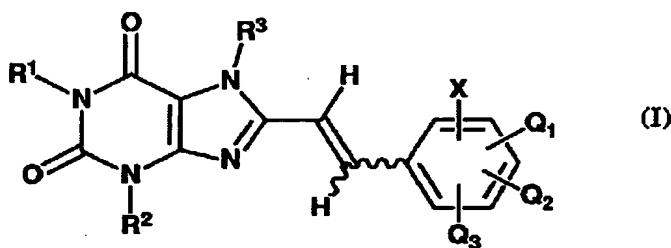
(21)出願番号	特願平5-316132	(71)出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号
(22)出願日	平成 5 年(1993)12月16日	(72)発明者	鈴木 文夫 静岡県三島市富士見台18- 4
(31)優先権主張番号	特願平4-344116	(72)発明者	島田 純一 静岡県駿東郡清水町伏見270- 1
(32)優先日	平 4 (1992)12月24日	(72)発明者	小池 信明 静岡県駿東郡長泉町納米里355- 9 -101
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(72)発明者	加瀬 廣 東京都小金井市前原町 3 -35 -18
		(72)発明者	中村 譲治 静岡県駿東郡長泉町竹原260- 1

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キサンチン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式 (I)



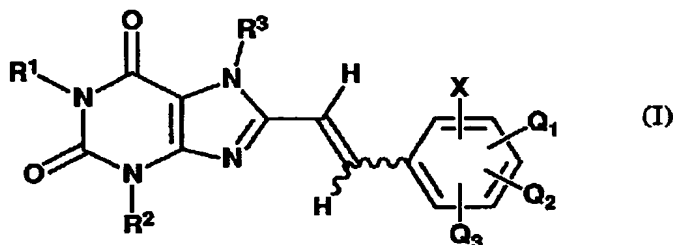
で表されるキサンチン誘導体〔1例として、(E)-8-(3-アセチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン〕またはその薬理的に許容される塩。

【効果】 式(1)またはその薬理的に許容される塩は、アデノシンA₂受容体の機能亢進に由来する各種疾患に有効である。

【特許請求の範囲】

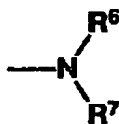
【請求項1】 式(I)

* 【化1】



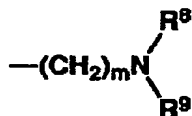
〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、 Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンを表し、 X は $-COR^4$ (式中、 R^4 は水素、ヒドロキシル、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す) または $-SO_2R^5$ [式中、 R^5 はヒドロキシル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、

【化2】



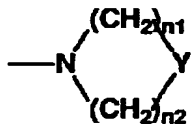
〔式中、 R^6 及び R^7 は同一または異なって水素、ヒドロキシル置換もしくは非置換の低級アルキル、アリールまたは

【化3】



〔式中、 m は 1 ~ 3 の整数を表し、 R^8 及び R^9 は同一または異なって水素または低級アルキルを表す) を表す] または

【化4】



〔式中、 Y は単結合、 O または $N-R^{10}$ (式中、 R^{10} は水素または低級アルキルを表す) を表し、 n_1 及び n_2 はそれぞれ 1 ~ 3 の整数を表す] を表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アデノシンA2受容体の機能亢進に由来する各種疾患 (例えば、パーキンソン氏病、老人性痴呆症、うつ病、喘息あるいは骨粗鬆症) に対する治療作用が期待される新規8位置換キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

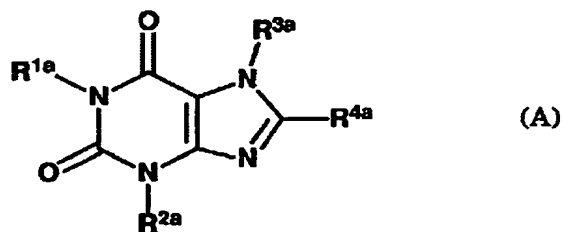
【0002】

※【従来の技術】 アデノシンは、A2受容体を介して神経伝達物質の作用減弱、気管支痙攣作用あるいは骨吸収促進作用等を示すことが知られている。従って、アデノシンA2受容体拮抗剤 (以下、A2拮抗剤という) は、パーキンソン氏病治療薬、抗痴呆薬、うつ病治療薬、抗喘息薬あるいは骨粗鬆症治療薬等のアデノシンA2受容体の機能亢進に由来する各種疾患の治療薬として期待される。

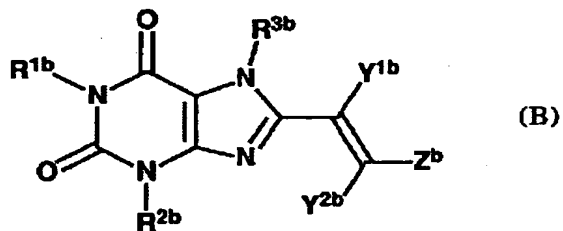
【0003】

【化5】

20



30



【0004】 式(A)において、 R^{1a} 及び R^{2a} が同一または異なってメチルまたはプロピル、 R^{3a} が水素、 R^{4a} が置換もしくは非置換のフェニル、芳香族複素環基、シクロアルキル、スチリルまたはフェニルエチルである化合物がアデノシン拮抗作用を有することが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 34, 1431 (1991)]。また、式(B)において、 R^{1b} 及び R^{2b} が同一または異なってメチルまたはエチルを表し、 R^{3b} がメチルを表し、 Y^{1b} 及び Y^{2b} が水素を表し、 Z^b がフェニルまたは3, 4, 5-トリメトキシフェニルである化合物が、特公昭47-26516号公報に大脳刺激剤として開示されている。また、式(B)において、 R^{1b} 及び R^{2b} が同一または異なって水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、 R^{3b} が水素または低級アルキルを表し、 Y^{1b} 及び Y^{2b} が同一または異なって水素またはメチルを表し、 Z^b

※ 50

3

が置換もしくは非置換のフェニル、ピリジル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルである化合物が、アデノシンA2受容体拮抗作用を有し、喘息、骨粗鬆症の治療効果を持つことがWO92/06976号公報に開示されている。さらに、式(B)においてR^{1b}、R^{2b}及びR^{3b}がメチル、Y^{1b}及びY^{2b}が水素である化合物のうち、Z^bがフェニルである化合物(8-スチリルカフェイン) [ケミッシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.), 119, 1525 (1986)] 及びZ^bがピリジル、キノリルあるいはメトキシ置換もしくは非置換のベンゾチアゾリルである化合物 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abst. *

4

*) , 60, 1741h(1964)] が知られているが、その薬理作用に関する記載はない。

【0005】

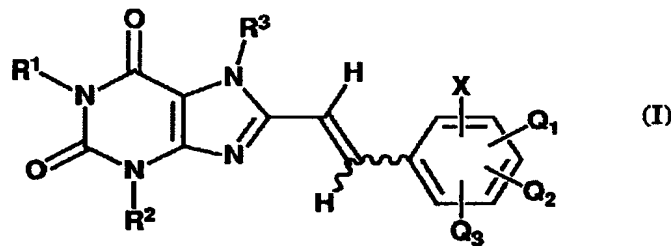
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたA2拮抗作用を有する新規キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(I)

【0007】

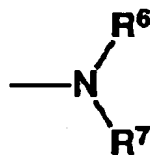
【化6】



【0008】(式中、R¹、R²及びR³は同一または異なって水素または低級アルキルを表し、Q₁、Q₂及びQ₃は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンを表し、Xは-COR⁴(式中、R⁴は水素、ヒドロキシル、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す)または-SO₂R⁵(式中、R⁵はヒドロキシル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、

【0009】

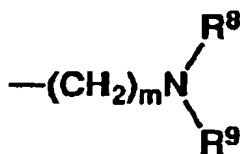
【化7】



【0010】(式中、R⁶及びR⁷は同一または異なって水素、ヒドロキシル置換もしくは非置換の低級アルキル、アリールまたは

【0011】

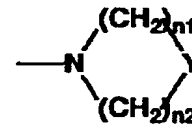
【化8】



【0012】(式中、mは1~3の整数を表し、R⁸及びR⁹は同一または異なって水素または低級アルキルを表す) または

【0013】

【化9】



※【0014】(式中、Yは単結合、OまたはN-R

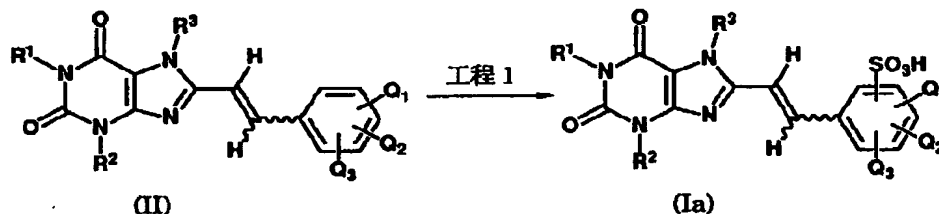
¹⁰(式中、R¹⁰は水素または低級アルキルを表す)を表し、n₁及びn₂はそれぞれ1~3の整数を表す)を表す)で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

【0015】式(I)の各基の定義において、低級アルキルとしては、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられ、アリールとしては、フェニルまたはナフチルがあげられる。低級アルコキシのアルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0016】化合物(I)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が包含される。化合物(I)の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容され

る有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【0017】次に、化合物(I)の製造法について説明する。



【0019】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は前記と同義である)

工程1：公知の方法(WO92/06976号公報)またはそれに準じて得られるキサンチン誘導体(II)をスルホン化することにより化合物(Ia)を得ることができる。

【0020】スルホン化剤としては、クロルスルホン酸、硫酸、三酸化硫黄、三酸化硫黄ピリジン錯体、亜硫酸ナトリウム、塩化スルフリル等があげられる。反応溶媒としては、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、塩化チオニル、ニトロメタ

* 製造法1

化合物(I)においてXが SO_3H 、Hである化合物(Ia)は、次の反応工程により得られる。

【0018】

【化10】

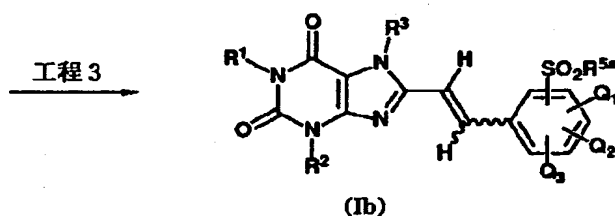
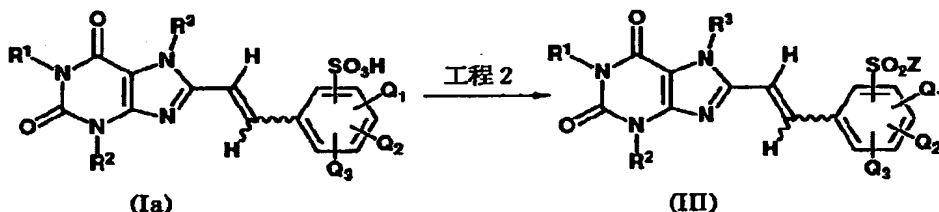
※ン、ジメチルホルムアミド等があげられる。また、スルホン化剤として硫酸を用いる場合、無溶媒で行なわれる。反応は、 $-40 \sim 70^\circ C$ で行い、30分～3時間で終了する。

【0021】製造法2

化合物(I)においてXが SO_2 、 R^{5a} (式中、 R^{5a} はR⁵の定義中のヒドロキシル及びトリフルオロメチル以外の基を表す)である化合物(Ib)は、次の反応工程により得られる。

【0022】

【化11】



【0023】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は前記と同義であり、Zは塩素、臭素またはヨウ素を表す)

【0024】工程2：製造法1により得られる化合物(Ia)あるいはそのナトリウム塩にハロゲン化剤を作用させることにより化合物(III)を得ることができる。ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン、クロルスルホン酸等のハロゲン化スルホン酸及び塩化チオニル等のハロゲン化チオニル等があげられる。反応溶媒としては、四塩化炭素、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、

★テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等があげられる。また、過剰量のハロゲン化剤を用い、無溶媒で反応を行なってもよい。反応は、 $-20 \sim 200^\circ C$ で行い、0.5～24時間で終了する。

【0025】工程3：化合物(III)を塩基の存在下対応するアミンあるいはアルコールと反応させることにより化合物(Ib)を得ることができる。なお、工程2で得られる化合物(III)は、反応系中に生成させた後、単離せずに用いてもよい。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等があげられる。反応溶媒としては、工程1に示したもののから適宜選

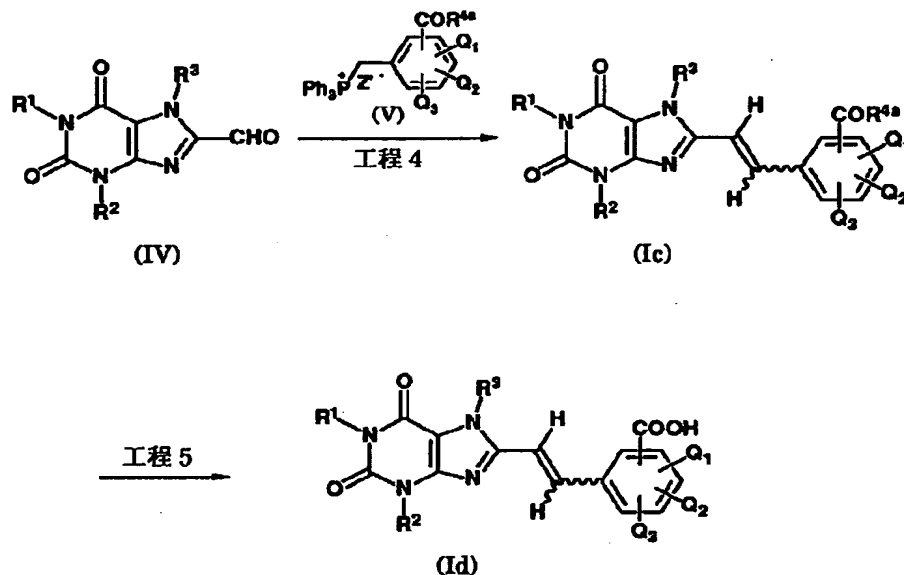
扱される。反応は、 $-80 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行い、0.5～24時間で終了する。

【0026】製造法3：化合物(I)においてXがCO R⁴ (式中、R⁴はR¹の定義中の低級アルコキシを表す)である化合物(Ic)及び化合物(I)においてX *

*がCOOHである化合物(Id)は、次の反応工程により得られる。

【0027】

【化12】



【0028】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Q¹、Q²及びQ³は前記と同義であり、Z'は塩素、臭素またはヨウ素を表し、Phはフェニルを表す)

【0029】工程4：公知の方法[ケミシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.), 95, 414 (1962)]により得られる化合物(IV)に塩基の存在下ホスホニウム塩(V)を作用させることにより化合物(Ic)を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ブチルリチウム等のアルキルリチウム、カリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-アミルアルコラート等のアルカリ金属アルコキシド等があげられる。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応は、0～120℃で行い、0.5～24時間で終了する。

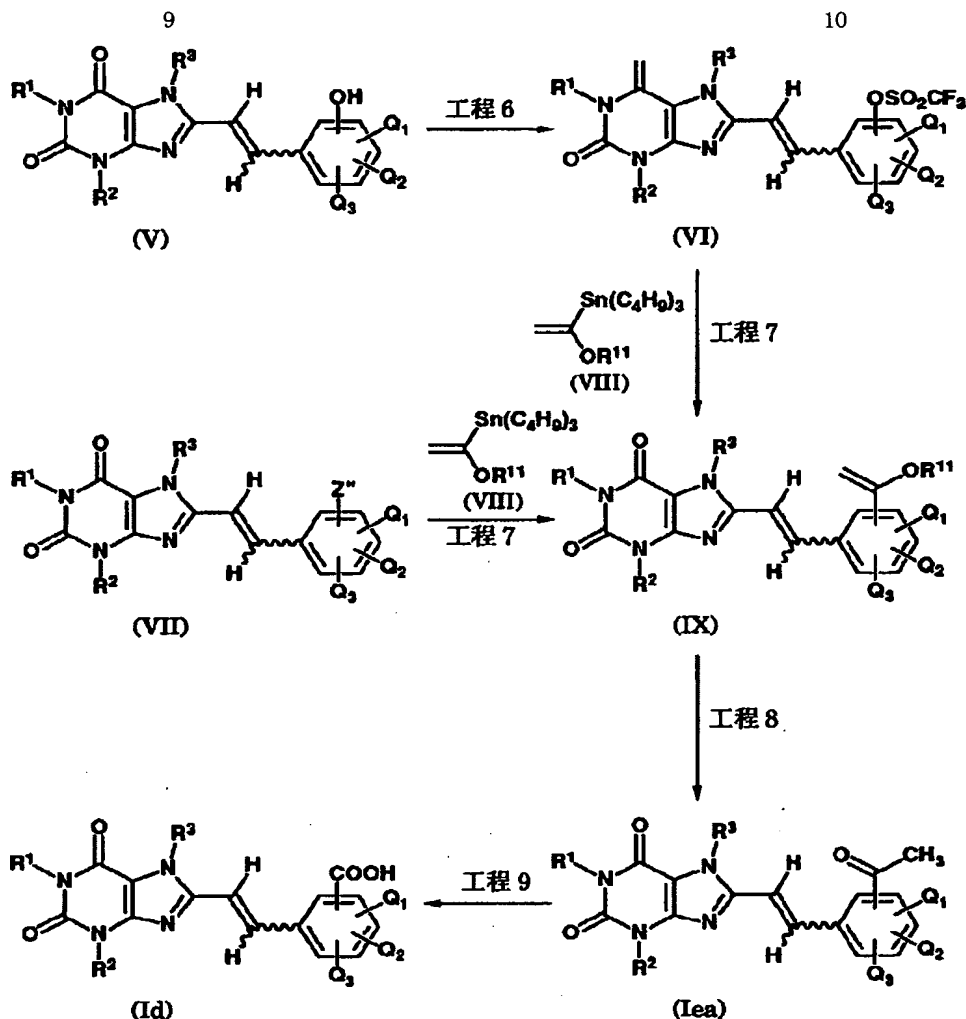
【0030】工程5：化合物(Ic)のエステル基を適

※ 当な添加剤の存在下加水分解することにより化合物(Id)を得ることができる。添加剤としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ土類金属、塩化リチウム等のハロゲン化リチウム、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等があげられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン及び必要により水等が混合して用いられる。反応は、0～120℃で行い、0.5～24時間で終了する。

【0031】製造法4：化合物(I)においてXがCOCH₃である化合物(Iea)及び化合物(Id)は、次の反応工程により得られる。

【0032】

【化13】



【0033】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は前記と同義であり、 R^{11} は低級アルキルを表し、 Z' は臭素またはヨウ素を表す) R^{11} の定義における低級アルキルは、前記低級アルキルと同義である。

【0034】工程6：公知の方法【EP565377号公報】またはそれに準じて得られる化合物(V)に塩基の存在下無水トリフルオロメタンスルホン酸、塩化トリフルオロメタンスルホンあるいはN-フェニル-N-(トリフルオロメタンスルホン)トリフルオロメタンスルホンアミドを作用させることにより化合物(VI)を得ることができる。

【0035】塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム等の無機炭酸塩等があげられる。反応溶媒としては、塩化メチレン、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類等があげられる。反応は、 $-30 \sim 100^\circ C$ で行い、0.5~10時間で終了する。

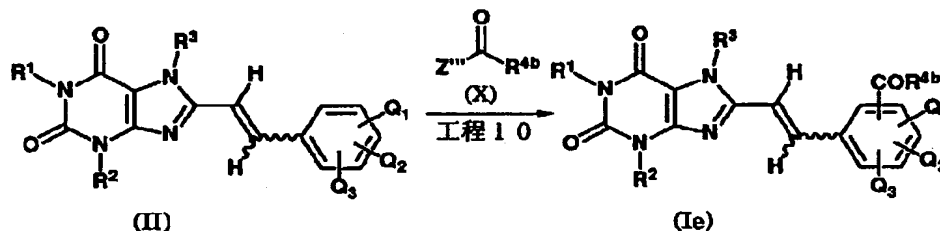
【0036】工程7：化合物(VI)あるいは公知の方法【EP565377号公報】またはそれに準じて得られる化合物(VII)を遷移金属触媒の存在下スズ化合物(VIII)と反応させることにより化合物(IX)を得る

*を得ることができる。遷移金属触媒としては、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム触媒等があげられる。スズ化合物(VIII)としては、(1-エトキシビニル)トリブチルスズ等があげられる。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。反応に応じ、塩化リチウムを適宜添加してもよい。反応は、 $0 \sim 120^\circ C$ で行い、0.5~24時間で終了する。

【0037】工程8：化合物(IX)のビニルエーテル基を適当な酸の存在下加水分解することにより化合物(Iea)を得ることができる。酸としては、塩酸、p-トルエンスルホン酸等のプロトン酸等があげられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、2-ブタノン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、水等が必要により混合して用いられる。反応は、 $0 \sim 120^\circ C$ で行い、0.5~24時間で終了する。

【0038】工程9：化合物(Iea)に塩基の存在下ハロホルム反応を施すことにより化合物(Id)を得る

ことができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等があげられる。ハロホルム反応に用いるハロゲンとしては、臭素、ヨウ素等があげられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、水等が必要により混合して用いられる。反応は、0～120℃で *



【0041】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4b} 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 は前記と同義であり、 Z''' は塩素、臭素またはヨウ素を表す)

【0042】工程10：化合物(II)をルイス酸の存在下1当量の化合物(X)と反応させることにより化合物(Ie)を得ることができる。ルイス酸としては、1～3当量、好ましくは2当量の三塩化アルミニウム等があげられる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等があげられる。反応は、0℃～室温で行い、1～24時間で終了する。

【0043】上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合 ※

* 行い、0.5～24時間で終了する。

【0039】製造法5：化合物(I)においてXがCO R^{4b} (式中、 R^{4b} は R^4 の定義中の水素または低級アルキルを表す)である化合物(Ie)は、次の反応工程により得られる。

【0040】

【化14】

※には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

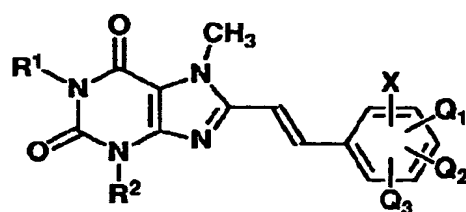
【0044】化合物(I)には、例えば、E/Zの幾何異性体が存在するが、本発明はこれら幾何異性体を含めて全ての可能な異性体及びこれらの混合物も包含する。20
なお、E/Zの分離を所望の場合は、例えば、分別結晶、分別沈殿、分別溶解等の分別法により単離精製すればよい。また、化合物(I)及びその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

【0045】化合物(I)の具体例を第1表に示す。

【0046】

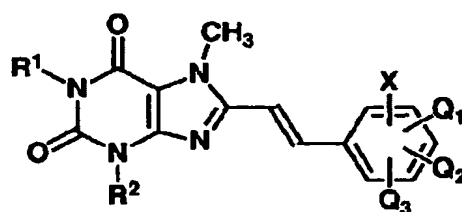
【表1】

第1表-1



化合物番号 (実施例番号)	R ¹	R ²	
1 (1)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
2 (2)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
3 (3)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
4 (4)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
5 (5)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	

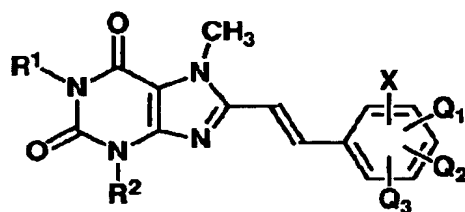
第1表-2



化合物番号 (実施例番号)	R ¹	R ²	
6 (6)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
7 (7)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
8 (7)*	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
9 (8)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
10 (9)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
11 (10)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
12 (11)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	

*: Z体

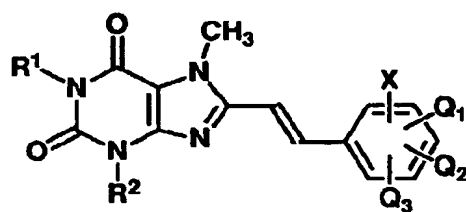
第1表-3



化合物番号 (実施例番号)	R ¹	R ²	
13 (12)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
14 (13)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
15 (14)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
16 (15)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
17 (16)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
18 (17)*	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
19 (18)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	

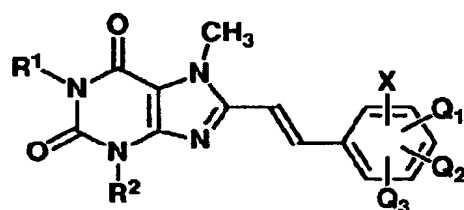
*: Z体

第1表-4



化合物番号 (実施例番号)	R ¹	R ²	
20 (19)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
21 (20)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
22 (21)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
23 (22)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
24 (23)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
25 (24)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
26 (25)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	
27 (26)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	

第1表-5



化合物番号 (実施例番号)	R ¹	R ²	
28 (27)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
29 (28)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
30 (29)	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	
31 (30)	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	

【0051】次に、化合物（I）の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1 急性毒性試験

体重20±1gのdd系雄マウスを1群3匹用い、試験化合物を経口(po; 300mg/kg)で投与した。投与7日後の死亡状況を観察し最小致死量(MLD)値を求めた。化合物（I）の試験結果を第2表に示す。試験結果によれば、化合物（I）は毒性が弱く幅広い用量範囲で安全に用いることができる。

【0052】

【表6】

第2表

化合物番号	MLD (mg/kg)
1	> 300
8	> 300
15	> 300
18	> 300

【0053】試験例2 アデノシン受容体拮抗作用（アデノシンA₂受容体結合試験）

Bruns らの方法【モレキュラー・ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.), 29, 331 (1986)】に若干の改良を加えて行なった。ラット線条体を、氷冷した50 mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸(TrisHCl) *

* 緩衝液(pH 7.7)中で、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica 社製)で懸濁した。懸濁液を遠心分離(50,000 × g, 10分間)し、得られた沈澱に再び同量の50mM TrisHCl緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行なった。得られた最終沈澱物に、5mg(湿重量)/mlの組織濃度になるように50mM TrisHCl緩衝液[10mM塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織(Sigma社製)を含む]を加え懸濁した。

【0054】上記調製した組織懸濁液1mlにトリチウムで標識したN-エチルカルボキサミドアデノシン(³H-NECA; 26キュリー/mmole; Amersham 社製)(最終濃度3.8 nM)とシクロペンチルアデノシン(CPA; Sigma社製)(最終濃度50nM)との混合物50μl及び試験化合物50μlを加えた。混合液を25℃、120分間静置後、ガラス繊維濾紙(GF/C; Whatman 社製)上で急速吸引濾過し、ただちに氷冷した5mlの50mM TrisHCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター(E-X-H; 和光純薬工業社製)を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(Packard社製)で測定した。

【0055】試験化合物のA₂受容体結合(³H-NECA結合)に対する阻害率の算出は次式により求めた。

【0056】

【数1】

23

24

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0057】(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-NECA 結合放射能量である。非特異的結合量とは、100 μ M CPA 存在下での³H-NECA 結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-NECA 結合放射能量である。また、トリチウムで標識したN-エチルカルボキサミドアデノシン(³H-NECA: 26キュリー/mmol; Amersham 社製) (最終濃度3.8nM)とシクロペンチルアデノシン(CPA; Sigma社製) (最終濃度50 μ M)の混合物50 μ lの代わりにトリチウムで標識したCGS 21680 [³H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)] *

* アデノシン: 40キュリー/mmol; New England Nuclear 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスperimental・セラピューチックス (J. Pharmacol. Exp. Ther.), 251, 888 (1989)] 50 μ l (最終濃度4.0nM)を用いる以外は、上記と同様の操作により、A2受容体に結合している放射能量を測定した。

【0058】試験化合物のA2受容体結合(³H-CGS 21680 結合)に対する阻害率の算出は次式により求めた。

【0059】

【数2】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right] \times 100$$

【0060】(注) 全結合量とは、試験化合物非存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。非特異的結合量とは、100 μ M CPA 存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での³H-CGS 21680結合放射能量である。

【0061】結果を第3表に示す。なお、表中のK_i値は次式より求めた。

【0062】

【数3】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d} + \frac{C}{K_c}}$$

※【0063】(注) 式中、I C₅₀は50% 阻害濃度、Lは³H-NECA あるいは³H-CGS 21680の濃度、K_dは³H-NECA あるいは³H-CGS 21680の解離定数、CはCPAの濃度、K_cはCPAの阻害定数をそれぞれ示す。

30 【0064】

【表7】

※

第3表

化合物 番号	A ₂ 受容体				K _i (nM)
	阻害率 (%)				
	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	
1			80	95	670
2			97	112	
3			92	91	
4			74	60	
7			77	92	
8			92	101	
11			93	93	
12			68	76	
13			69	89	
18		72			
19	68	94			
20	69*	88*			
21	80*	94*			
22	60*	92*			
23	70*	95*			
24	85*	99*			
26	66*	93*			
28	76*	86*			
30	83*	95*			
31	56*	89*			
					13

* ; [³H]CGS 21680使用

【0065】化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、強い抗A₂活性を示す。従って化合物(I)を有効成分とする薬剤は、アデノシンA₂受容体の機能亢進に由来する各種疾患(例えばパーキンソン病、老人性痴呆症、うつ病、喘息あるいは骨粗鬆症)に有効である。

【0066】試験例3 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン氏病は、黒質-線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。ハロペリドール(ドパミンD₁/D₂拮抗薬)を投与すると、シナプス後D₂受容体遮断によりカタレプシーが惹起される。このハロペリドール誘発カタレプシーは、薬物投与によってパーキンソン氏病を再現する古典的なモデルとして知られている[ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.), 182, 327(1990)]。

【0067】5週齢の雄性ddYマウス(体重22~24g, 日本SLC)を1群5匹用いて実験を行った。ハロペリドール * 50

*ル(Janssen社製)を0.3%CMCに懸濁し、1.0mg/kgをマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、Tween 80[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート]を添加した後注射用蒸留水(大塚製薬社製)で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ(L-DOPA; 協和発酵工業社製)及び塩酸ベンセラジド(benserazide HCl; 協和発酵工業社製)は0.3%CMC懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与1時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液[Tween 80を添加した注射用蒸留水(大塚製薬社製); 対照]をそれぞれ経口投与(マウス体重10g当り0.1ml)し、試験化合物投与1時間後に、1匹ずつ、高さ4.5cm、幅1.0cmの台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物は全て10mg/kg経口投与し、また、対照薬はL-ドーパ100mg/kgおよびベンセラジド25mg/kg併用とし腹腔内投与した。カタレプシースコアと判定基準を下記に示す。

【0068】スコア カタレプシーの持続時間

27

0 : 前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満

1 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満

2 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満

3 : 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が5秒以上

4 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保 *

28

* ち、後肢は持続時間が10秒以上

5 : 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

【0069】効果の判定は1群5匹のカタレプシースコアを合計し判定した（満点25点）。合計スコアが20点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は、5例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は、対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少を百分率として示した。

【0070】結果を第4表に示す。

【0071】

【表8】

第4表

化合物 番号	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)
0.3% Tween 80 (対照)	25	0	0
L-ドーバ	18	4	28
+ ベンセラジド			
3	20	5	20
4	11	5	56
6	19	4	24
7	11	4	56
10	17	3	32
11	19	2	24
12	15	3	40
24	7	5	72

【0072】試験例4 クロニジン誘発攻撃行動に対する作用

クロニジンの腹腔内投与により誘発される攻撃行動 [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.), 29, 374 (1968)] に対する試験化合物の増強効果を調べた。体重20~25g のddY系雄性マウス (日本SLC) を1群2匹用いて実験を行った。試験化合物は、Tween 80を添加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁させて、また、クロニジン塩酸塩 (シグマ社製) は生理食塩水 (大塚製薬社製) に溶解させて用いた。試験化合物を含む懸濁液また ※

※は試験化合物を含まない懸濁液 (対照) をそれぞれ経口投与 (マウス体重10g 当り0.1ml) し、試験化合物投与60分後にクロニジン20mg/kg を腹腔内投与した。クロニジン投与直後から30分間、マウスの攻撃行動の回数を測定した。効果の判定は対照群および試験化合物投与群の攻撃回数値を比較した [有意差検定: スチューデントのt検定 (Student's t-test)]。

【0073】結果を第5表に示す。

【0074】

【表9】

第5表

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S.E.M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
24	10	6.3±2.09 (15)	33.1±7.16* (15)	5.3

* : p<0.05

【0075】化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の製薬形態で 사용할ことができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0076】経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤及びシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤及びカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

【0077】また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物からなる担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い、適当な溶解補助剤及び懸濁剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。化合物(I)または

* その薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効用量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当り、0.01~25mg/kgを3~4回に分けて投与する。

【0078】その他、化合物(I)はエアロゾル、微粉化した粉末もしくは噴霧溶液の形態で吸入によっても投与することができる。エアロゾル投与については、本化合物を適当な製薬学的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組合せに溶解し、製薬学的に許容し得る噴霧基剤と混合して用いることができる。

【0079】以下に、実施例、参考例及び製剤例によって本発明の態様を説明する。

【0080】

【実施例】

実施例1

(E)-4,5-ジメトキシ-β-(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホン酸(化合物1)

(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(WO92/06976号公報)2.41g(5.84ミリモル)を塩化チオニル11mlに溶解し、0℃でクロロスルホン酸1.17ml(17.53ミリモル)を滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液を注意深く氷水に注入した。析出した結晶を濾取、水洗後、減圧乾燥し、化合物1,2.77g(収率93%)を黄色粉末として得た。

【0081】融点: 191.5-193.5℃

元素分析値: C₂₂H₂₈N₄O₇S・H₂Oとして

* 50

31

理論値 (%) : C 51.76, H 5.92, N 10.97
 実測値 (%) : C 51.71, H 6.01, N 10.75
 IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3750(br), 1716, 1681, 1542, 1507.

【0082】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.63(1H, d, J=16.3Hz), 7.42(1H, s), 7.37(1H, s), 7.05(1H, d, J=16.3Hz), 4.04(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.4Hz), 3.87(3H, s), 3.84(2H, t, J=7.4Hz), 3.79(3H, s), 1.90-1.55(4H, m), 0.92-0.84(6H, m).
 FAB-MS : 493(M+H)⁺.

【0083】実施例2

(E)-N, N-ジエチル-4, 5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル) スチレン-2-スルホンアミド (化合物2)
 実施例1で得られた化合物1, 1.00g (1.96ミリモル) をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル0.29ml (3.92ミリモル) を滴下した。室温で10分間攪拌した後、再び氷冷し、ジエチルアミン1.02ml (9.80ミリモル) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応液を水50mlに注入した。クロロホルム20mlで3回抽出し、抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 65%酢酸エチル/ヘキサン) で分離・精製後、シクロヘキサン/トルエンで再結晶し、化合物2, 320mg (収率30%) を薄黄色粉末として得た。

【0084】融点 : 227.1-227.7℃

元素分析値 : C₂₆H₃₇N₅O₆Sとして
 理論値 (%) : C 57.02, H 6.81, N 12.79
 実測値 (%) : C 56.94, H 6.86, N 12.87
 IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2962, 1696, 1658, 1595, 1543, 1510, 1440.

【0085】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 8.46(1H, d, J=15.5Hz), 7.58(1H, s), 7.14(1H, s), 6.73(1H, d, J=15.5Hz), 4.08(3H, s), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 4.15-3.94(4H, m), 3.32(4H, q, J=7.3Hz), 1.88-1.60(4H, m), 1.12(6H, t, J=7.3Hz), 1.00-0.87(6H, m).

FAB-MS : 548(M+H)⁺.

【0086】実施例3

(E)-N, N-ジプロピル-4, 5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル) スチレン-2-スルホンアミド (化合物3)
 実施例1で得られた化合物1, 1.00g (1.96ミリモル) 及びジプロピルアミン2.68ml (19.6ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶し、化合物3, 450mg (収率40%) を薄黄色粉末として得た。

32

【0087】融点 : 207.8-208.5℃

元素分析値 : C₂₆H₄₁N₅O₆Sとして
 理論値 (%) : C 58.41, H 7.18, N 12.16
 実測値 (%) : C 58.34, H 7.45, N 12.14
 IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2874, 1699, 1656, 1560, 1509.

【0088】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 8.47(1H, d, J=15.8Hz), 7.57(1H, s), 7.13(1H, s), 6.73(1H, d, J=15.8Hz), 4.08(3H, s), 4.02(3H, s), 3.98(3H, s), 4.11-3.90(4H, m), 3.19(4H, t, J=7.9Hz), 1.90-1.45(8H, m), 1.00-0.90(6H, m), 0.81(6H, t, J=7.3Hz).

FAB-MS : 576(M+H)⁺.

【0089】実施例4

(E)-4, 5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)-2-ピペリジノスルホニルスチレン (化合物4)
 実施例1で得られた化合物1, 1.00g (1.96ミリモル) 及びピペリジン1.93ml (19.6ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶し、化合物4, 600mg (収率55%) を薄黄色粉末として得た。

【0090】融点 : 266.5-268.2℃

元素分析値 : C₂₇H₃₇N₅O₆Sとして
 理論値 (%) : C 57.94, H 6.66, N 12.51
 実測値 (%) : C 57.64, H 6.84, N 12.14
 IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) : 1696, 1656, 1508.

【0091】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 8.53(1H, d, J=15.8Hz), 7.53(1H, s), 7.17(1H, s), 6.77(1H, d, J=15.8Hz), 4.10(3H, s), 4.02(3H, s), 3.97(3H, s), 4.11-3.90(4H, m), 3.20-3.10(4H, m), 1.90-1.40(10H, m), 1.00-0.90(6H, m).

FAB-MS : 560(M+H)⁺.

【0092】実施例5

(E)-4, 5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル) スチレン (化合物5) のフマル酸塩
 実施例1で得られた化合物1, 1.00g (1.96ミリモル) 及び4-メチルピペラジン1.08ml (9.8ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、化合物5, 390mg (0.679ミリモル; 収率35%) を薄黄色粉末として得た。これをイソプロパノール15mlに溶解し、フマル酸(79mg, 0.679ミリモル)のイソプロパノール溶液を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して、化合物5のフマル酸塩329mgを薄黄色粉末として得た。

【0093】融点 : 248.8-250.0℃ (分解)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3450(br), 1695, 1654, 1545, 1508.

NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.39(1H, d, J=15.8Hz), 7.65(1H, s), 7.340(1H, s), 7.37(1H, d, J=15.8Hz), 4.07(3H, s), 4.00(3H, s), 3.99(2H, t, J=7.4Hz), 3.89(3H, s), 3.85(2H, t, J=7.6Hz), 3.45-2.30(11H, m), 1.75-1.50(4H, m), 0.90-0.80(6H, m).

FAB-MS: 575(M+H)⁺.

【0094】実施例6

(E)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4,5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホンアミド(化合物6)

実施例1で得られた化合物1, 500mg(0.98ミリモル)及びN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン0.62ml(4.9ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶し、化合物6, 280mg(収率48%)を黄色針状晶として得た。

【0095】融点: 199.1-199.7°C

元素分析値: C₂₇H₄₀N₆O₆Sとして

理論値(%): C 56.23, H 6.99, N 14.57

実測値(%): C 55.82, H 7.14, N 14.19

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1696, 1657, 1511, 1441.

【0096】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 8.50(1H, d, J=15.8Hz), 7.55(1H, s), 7.15(1H, s), 6.74(1H, d, J=15.8Hz), 4.09(3H, s), 4.02(3H, s), 4.15-4.05(2H, m), 3.97(3H, s), 4.00-3.90(2H, m), 3.23(2H, t, J=7.0Hz), 2.89(3H, s), 2.47(2H, t, J=7.0Hz), 2.19(6H, s), 1.85-1.50(4H, m), 1.00-0.90(6H, m). FAB-MS: 577(M+H)⁺.

【0097】実施例7

(E)- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物7)及び(Z)- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物8)

(4-メトキシカルボニルベンジル)トリフェニルホスホニウムプロミド353mg(0.719ミリモル)のテトラヒドロフラン3ml懸濁液に、アルゴン気流中、氷冷下、60%水素化ナトリウム(25.9mg、0.648ミリモル)を加え、50°Cで20分間加熱した。氷冷後、参考例3で得られる化合物c, 100mg(0.360ミリモル)をゆっくり加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水10mlに注入し、エーテル10mlで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 25%酢酸エチル/ヘキサン)で分離・精製し、化合物7, 40.0mg(収率27%)及び化合物8, 39.5mg

(収率27%)をそれぞれ薄黄色粉末として得た。

【0098】化合物7:

NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 8.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.82(1H, d, J=15.8Hz), 7.67(2H, d, J=8.4Hz), 7.01(1H, d, J=15.8Hz), 4.11(2H, t, J=7.4Hz), 4.09(3H, s), 3.95(2H, t, J=7.1Hz), 3.94(3H, s), 1.91-1.60(4H, m), 1.00-0.90(6H, m).

EI-MS: 410(M)⁺

【0099】化合物8:

10 NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.03(1H, d, J=12.4Hz), 6.47(1H, d, J=12.4Hz), 4.05-3.90(4H, m), 3.92(3H, s), 3.78(3H, s), 1.85-1.60(4H, m), 1.05-0.90(6H, m).

EI-MS: 410(M)⁺

【0100】実施例8

(E)-4,5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホンアミド(化合物9)

20 実施例1で得られた化合物1, 1.00g(1.96ミリモル)及び濃アンモニア水0.6mlを用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサン/水より再結晶し、化合物9, 670mg(収率70%)を黄色針状晶として得た。

【0101】融点: 266.1-267.8°C

元素分析値: C₂₂H₂₆N₆O₆S・H₂Oとして

理論値(%): C 51.85, H 6.13, N 13.74

実測値(%): C 51.99, H 6.10, N 13.48

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1695, 1654, 1510.

30 【0102】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.40(1H, d, J=15.8Hz), 7.50(1H, s), 7.48(1H, s), 7.45(2H, s), 7.23(1H, d, J=15.8Hz), 4.05(3H, s), 3.95(3H, s), 3.85(3H, s), 4.10-3.80(4H, m), 1.75-1.51(4H, m), 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-MS: 492(M+H)⁺.

【0103】実施例9

(E)-N-フェニル-4,5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホンアミド(化合物10)

40 実施例1で得られた化合物1, 1.00g(1.96ミリモル)及びアニリン1.85ml(20.3ミリモル)を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をトルエンより再結晶し、化合物10, 261mg(収率23%)を薄黄色粉末として得た。

【0104】融点: 247.4-249.1°C

元素分析値: C₂₈H₃₃N₆O₆Sとして

理論値(%): C 59.24, H 5.86, N 12.34

実測値(%): C 59.17, H 5.88, N 12.18

50 IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1695, 1657, 1509.

【0105】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.0.25(1H, brs), 8.34(1H, d, J=15.5Hz), 7.39(2H, s), 7.18-7.05(5H, m), 6.98-6.93(1H, m), 4.04(2H, t, J=7.0Hz), 4.00(3H, s), 3.92(3H, s), 3.86(2H, t, J=7.3Hz), 3.77(3H, s), 1.81-1.52(4H, m), 0.92(3H, t, J=7.3Hz), 0.88(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-MS : 568 (M+H)⁺.

【0106】実施例10

(E)- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)-3, 4, 5-トリメトキシスチレン-2-スルホン酸 (化合物11)

(E)-7-メチル-1, 3-ジプロピル-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル)キサンチン (WO92/06976号公報) 10.0g (22.6ミリモル) を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をアセトニトリルより再結晶し、化合物11, 3.83g (収率32%) を薄黄色粉末として得た。

【0107】融点 : 247.9-249.6°C

元素分析値 : $C_{23}H_{30}N_4O_6 \cdot S \cdot 1.5 H_2O$ として

理論値 (%) : C 50.26, H 6.05, N 10.19

実測値 (%) : C 50.53, H 6.06, N 10.32

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1719, 1681.

【0108】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.80(1H, d, J=15.8Hz), 7.03(1H, s), 6.84(1H, d, J=15.8Hz), 4.02(3H, s), 3.89(3H, s), 3.76(3H, s), 3.74(3H, s), 4.05-3.90(2H, m), 3.86-3.73(2H, m), 1.79-1.53(4H, m), 0.91-0.84(6H, m).

FAB-MS : 523 (M+H)⁺.

【0109】実施例11

(E)- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)-3, 4, 5-トリメトキシスチレン-2-スルホンアミド (化合物12)

実施例10で得られた化合物11, 1.80g (3.45ミリモル) 及び濃アンモニア水1.0ml を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をアセトニトリルより再結晶し、化合物12, 200mg (収率11%) を黄色針状晶として得た。

【0110】融点 : 242.9-244.7°C

元素分析値 : $C_{23}H_{31}N_5O_7 \cdot S$ として

理論値 (%) : C 52.96, H 5.99, N 13.43

実測値 (%) : C 52.89, H 5.86, N 13.11

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1692, 1648, 1496.

【0111】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.59(1H, d, J=15.5Hz), 7.16(2H, s), 7.14(1H, s), 7.02(1H, d, J=15.5Hz), 4.03(3H, s), 3.98(3H, s), 3.91(3H, s), 3.83(3H, s), 4.05-3.90(2H, m), 3.85-3.70(2H, m), 1.79-1.50(4H, m), 0.91-0.84(6H, m).

FAB-MS : 522 (M+H)⁺.

【0112】実施例12

(E)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-

メチル- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)-3, 4, 5-トリメトキシスチレン-2-スルホンアミド (化合物13) のフマル酸塩

実施例10で得られた化合物11, 1.40g (2.68ミリモル) 及びN, N, N'-トリメチルエチレンジアミン0.39ml (5.36ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶670mg をイソプロパノール10ml に溶解し、フマル酸97mg (0.84ミリモル) を加えた。析出した結晶を濾取、乾燥して、化合物13のフマル酸塩550mg (収率28%) を黄色粉末として得た。

【0113】融点 : 191.6-192.9°C

元素分析値 : $C_{28}H_{42}N_6O_7 \cdot S \cdot C_4H_4O_4$ として

理論値 (%) : C 53.17, H 6.41, N 11.63

実測値 (%) : C 53.43, H 6.34, N 11.64

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1695, 1650.

【0114】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.44(1H, d, J=15.5Hz), 7.17(1H, s), 7.03(1H, d, J=15.5Hz), 6.59(2H, s), 4.03(3H, s), 3.99(3H, s), 3.88

(3H, s), 3.83(3H, s), 4.05-3.90(2H, m), 3.85-3.70(2H, m), 3.21(2H, t, J=6.6Hz), 2.80(3H, s), 2.47(2H, t, J=6.6Hz), 2.19(6H, s), 1.80-1.48(4H, m), 0.91-0.84(6H, m).

FAB-MS : 607 (M+H)⁺.

【0115】実施例13

(E)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジメトキシ- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホンアミド (化合物14)

実施例1で得られた化合物1, 1.00g (1.96ミリモル) 及びエタノールアミン1.2ml (20.3ミリモル) を用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をトルエンより再結晶し、化合物14, 600mg (収率55%) を黄色板状晶として得た。

【0116】融点 : 213.4-215.0°C

元素分析値 : $C_{24}H_{33}N_5O_7 \cdot S$ として

理論値 (%) : C 53.82, H 6.21, N 13.08

実測値 (%) : C 54.03, H 6.31, N 12.89

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1700, 1655, 1510.

【0117】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.45(1H, d, J=15.5Hz), 7.60(1H, brs), 7.53(1H, s), 7.44(1H, s), 7.25(1H, d, J=15.5Hz), 4.70(1H, t, J=5.2Hz), 4.05(3H, s), 3.96(3H, s), 3.86(3H, s), 4.10-3.80(4H, m), 3.40-3.32(1H, m), 2.95(1H, t, J=6.0Hz), 1.78-1.50(4H, m), 0.92-0.84(6H, m).

FAB-MS : 536 (M+H)⁺.

【0118】実施例14

(E)-4, 5-ジメチル- β -(7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-2-スルホン酸 (化合物15)

(E)-8-(3,4-ジメチルスチリル)-7-メチルー1,3-ジプロピルキサンチン(WO92/06976号公報)4.9g(12.9ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、化合物15, 3.09g(収率67%)を薄黄色粉末として得た。

【0119】融点: >280℃

元素分析値: $C_{22}H_{28}N_4O_6S \cdot H_2O$ として

理論値(%): C 55.22, H 6.32, N 11.71

実測値(%): C 55.37, H 6.42, N 11.76

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1719, 1679.

【0120】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.61(1H, d, J=15.8Hz), 7.67(1H, s), 7.59(1H, s), 7.07(1H, d, J=15.8Hz), 4.03(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, t, J=7.0Hz), 2.27(3H, s), 2.24(3H, s), 1.80-1.50(4H, m), 0.89(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(3H, t, J=7.2Hz).

FAB-MS: 461(M+H)⁺.

【0121】実施例15

(E)- β -(1,3-ジエチルー7-メチルキサンチン-8-イル)-5-メトキシスチレン-2-スルホン酸(化合物16)

参考例18で得られる化合物s, 4.0g(11.3ミリモル)を用い、実施例1とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサン/水より再結晶し、化合物16, 3.27g(収率34%)を薄黄色板状晶として得た。

融点: 208.9-210.5℃

元素分析値: $C_{19}H_{22}N_4O_6S \cdot H_2O$ として

理論値(%): C 50.43, H 5.35, N 12.38

実測値(%): C 50.13, H 5.36, N 12.34

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1714, 1673, 1652, 1560.

【0122】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.65(1H, d, J=15.8Hz), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 7.37(1H, d, J=2.6Hz), 7.14(1H, d, J=15.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.6, 2.6Hz), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=7.2Hz), 3.84(3H, s), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=7.2Hz).

EI-MS: 434(M)⁺.

【0123】実施例16

(E)- β -(1,3-ジエチルー7-メチルキサンチン-8-イル)-5-メトキシスチレン-2-スルホンアミド(化合物17)

実施例15で得られた化合物16, 1.00g(2.30ミリモル)及び濃アンモニア水0.7mlを用い、実施例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶を高速液体クロマトグラフィー(カラム: YMC-pack, SH-365-10, 30i.d.×500mm、溶出溶媒: 40%アセトニトリル/水、流速: 40ml/min)で精製し、化合物17, 55mg(収率6%)を薄黄色粉末として得

た。

【0124】融点: 236.5-237.2℃

元素分析値: $C_{19}H_{22}N_4O_6S \cdot 0.5H_2O$ として

理論値(%): C 51.57, H 5.47, N 15.83

実測値(%): C 51.86, H 5.30, N 15.76

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1700, 1659.

【0125】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.41(1H, d, J=15.5Hz), 7.87(1H, d, J=8.6Hz), 7.53(1H, d, J=2.3Hz), 7.44(2H, brs), 7.31(1H, d, J=15.8Hz), 7.10(1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 4.06(3H, s), 4.10-4.00(2H, m), 3.95-3.85(2H, m), 3.91(3H, s), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=7.2Hz).

FAB-MS: 434(M+H)⁺.

【0126】実施例17

(Z)- β -(7-メチルー1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸(化合物18)

実施例7で得られた化合物8, 2.64g(6.44ミリモル)をジオキサン60ml及び水40mlの混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム水和物1.08g(25.8ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。1N塩酸で中和後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶し、化合物18, 2.26g(収率89%)を黄色粉末として得た。

【0127】融点: 214.7-216.9℃

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_4O_4 \cdot 0.1CH_4 \cdot C_6H_6$ として

理論値(%): C 64.25, H 6.16, N 13.81

実測値(%): C 64.34, H 6.33, N 13.91

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1723, 1687, 1656.

【0128】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(1H, d, J=12.5Hz), 6.70(1H, d, J=12.5Hz), 3.87(3H, s), 3.90-3.77(4H, m), 1.66-1.49(4H, m), 0.86(3H, t, J=7.6Hz), 0.79(3H, t, J=7.6Hz).

EI-MS: 396(M)⁺.

【0129】実施例18

(E)- β -(7-メチルー1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸(化合物19)

実施例17で得られた化合物18, 1.25g(3.15ミリモル)及びヨウ素40mg(0.32ミリモル)のトルエン125ml溶液を6.5時間加熱還流した。冷却後、0.1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて攪拌した。析出した結晶を濾取後、エタノールより再結晶し、化合物19, 740mg(収率59%)を黄土色針状晶として得た。

【0130】融点: 273.4-275.4℃

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_4O_4$ として

理論値 (%) : C 63.62, H 6.10, N 14.13

実測値 (%) : C 63.49, H 6.25, N 14.12

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 1726, 1691, 1633, 1543.

【0131】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.96(2H, d, J=8.2Hz), 7.90(2H, d, J=8.2Hz), 7.70(1H, d, J=15.5Hz), 7.47(1H, d, J=15.5Hz), 4.06(3H, s), 4.00(2H, t, J=6.8Hz), 3.84(2H, t, J=7.0Hz), 1.81-1.49(4H, m), 0.92-0.80(6H, m).

EI-MS : 396(M)⁺.

【0132】実施例19

(E)- β -(1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン-8-イル)-2-メトキシスチレン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物20)

(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミド938mg(1.799ミリモル)のテトラヒドロフラン10ml懸濁液に、氷冷・アルゴン置換下、1.65M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液1.09ml(1.799ミリモル)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷後、参考例6で得られる化合物f, 300mg(1.199ミリモル)のテトラヒドロフラン1ml懸濁液をゆっくり加え、室温で2時間30分攪拌した。氷冷後、1N塩化アンモニウム水溶液1.8mlを加えた。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で3回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で分離・精製し、化合物20, 422mg(収率85%)を得、さらにヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、黄色粉末を得た。

【0133】融点: 239.0-241.2°C

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_4O_5$ として

理論値 (%) : C 61.16, H 5.86, N 13.58

実測値 (%) : C 61.28, H 5.99, N 13.62

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 1719, 1687, 1652, 1304, 1231.

【0134】NMR (270MHz; $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.02(1H, d, J=15.8Hz), 7.69-7.59(3H, m), 7.18(1H, d, J=15.8Hz), 4.23(2H, q, J=7.3Hz), 4.09(2H, q, J=7.3Hz), 4.07(3H, s), 4.01(3H, s), 3.95(3H, s), 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.27(3H, t, J=7.3Hz).

【0135】実施例20

(E)-2-メトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸メチルエステル(化合物21)

(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミド2.81g(5.390ミリモル)、1.65M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液3.27ml(5.396ミリモル)及び参考例3で得られた化合物c, 1.00g(3.593ミ

リモル)を用い、実施例19とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、化合物21, 203mg(収率33%)を黄色粒状晶として得た。

【0136】融点: 198.5-200.4°C

元素分析値: $C_{23}H_{28}N_4O_5 \cdot 0.4 H_2O$ として

理論値 (%) : C 61.70, H 6.48, N 12.51

実測値 (%) : C 61.77, H 6.42, N 12.45

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 1704, 1655, 1541, 1436, 1234.

【0137】NMR (270MHz; $CDCl_3$) δ (ppm) : 8.00(1H, d, J=15.8Hz), 7.69-7.59(3H, m), 7.19(1H, d, J=15.8Hz), 4.15-3.98(4H, m), 4.06(3H, s), 4.01(3H, s), 3.94(3H, s), 1.88-1.65(4H, m), 1.00(3H, t, J=7.6Hz), 0.97(3H, t, J=7.6Hz).

【0138】実施例21

(E)- β -(1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン-8-イル)-2-メトキシスチレン-4-カルボン酸(化合物22)

実施例19で得られる化合物20, 108mg(0.262ミリモル)をテトラヒドロフラン2ml、エタノール2ml及び水1mlの混合溶媒に懸濁し、水酸化リチウム・一水和物55mg(1.311ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に2N塩酸を加えて酸性にし、得られた結晶を濾取した。この粗結晶をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール/酢酸=40/1/1)で分離・精製し、化合物22, 25mg(収率24%)を得、さらにイソプロパノールより再結晶し、黄色粉末を得た。

【0139】融点: $\geq 280^\circ C$

元素分析値: $C_{23}H_{22}N_4O_5 \cdot 0.6 H_2O$ として

理論値 (%) : C 58.70, H 5.71, N 13.69

実測値 (%) : C 58.55, H 5.66, N 13.46

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 1689, 1648, 1543, 1434, 1305.

【0140】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, d, J=15.8Hz), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.56(1H, s), 7.44(1H, d, J=15.8Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 4.04(3H, s), 3.96(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz).

【0141】実施例22

(E)-2-メトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-カルボン酸(化合物23)

実施例20で得られた化合物21, 300mg(0.681ミリモル)を用い、実施例21とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をイソプロパノールより再結晶し、化合物23, 203mg(収率70%)を黄色粉末として得た。

41

【0142】融点: 284.7-286.1℃

元素分析値: $C_{22}H_{26}N_4O_6$ として

理論値 (%): C 61.96, H 6.14, N 13.14

実測値 (%): C 61.74, H 6.31, N 13.12

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 2864, 1691, 1650, 1531, 1435.

【0143】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 1.3.04(1H, brs), 7.98(1H, d, J=7.9Hz), 7.91(1H, d, J=15.8Hz), 7.57(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, s), 7.42(1H, d, J=15.8Hz), 4.03(3H, s), 4.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.96(3H, s), 3.83(2H, t, J=7.3Hz), 1.80-1.67(2H, m), 1.63-1.50(2H, m), 0.91(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(3H, t, J=7.3Hz).

【0144】実施例23

(E)-8-(3-アセチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物24)

参考例8で得られる化合物h, 1.00g (2.480ミリモル)及びジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム17mg (0.024ミリモル)をジメチルホルムアミド20mlに懸濁し、アルゴン置換下、(1-エトキシビニル)トリブチルスズ0.84ml

(2.486ミリモル)を加え、120℃で3時間攪拌した。氷冷後、2Nフッ化アンモニウムを加え、濾過した。濾液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をテトラヒドロフラン20ml及び2N塩酸5mlの混合溶媒に懸濁し、室温で2時間30分攪拌した。反応液を2N水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で分離・精製後、酢酸エチルより再結晶し、化合物24, 482mg (収率53%)を薄黄色綿状晶として得た。

【0145】融点: 221.4-221.8℃

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_4O_3$ として

理論値 (%): C 65.56, H 6.05, N 15.29

実測値 (%): C 65.23, H 6.22, N 15.26

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1679, 1650, 1542, 1441, 1276.

【0146】NMR (270MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 8.19(1H, s), 7.93(1H, d, J=7.9Hz), 7.84(1H, d, J=15.8Hz), 7.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.52(1H, t, J=7.9Hz), 7.01(1H, d, J=15.8Hz), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.10(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(3H, s), 2.66(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz).

【0147】実施例24

(E)- β -(1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン-8-イル)スチレン-3-カルボン酸(化合物25)

42

実施例23で得られた化合物24, 300mg (0.819ミリモル)のジオキサン3ml懸濁液に、水3mlに水酸化ナトリウム432mg (10.8ミリモル)及び臭素0.13ml (2.523ミリモル)を氷冷下加えた後ジオキサン3mlを加えた溶液を、氷冷下ゆつくりと加え、室温で3時間30分攪拌した。氷冷後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに2N塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶をエタノール/水より再結晶し、化合物25, 254mg (収率84%)を薄黄色針状晶として得た。

【0148】融点: 260.2-261.5℃

元素分析値: $C_{19}H_{20}N_4O_4 \cdot 0.3 H_2O$ として

理論値 (%): C 61.05, H 5.55, N 14.99

実測値 (%): C 60.99, H 5.49, N 14.89

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1688, 1652, 1541, 1436, 1281, 1258.

【0149】NMR (270MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 1.3.09(1H, brs), 8.32(1H, s), 8.03(1H, d, J=7.9Hz), 7.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.73(1H, d, J=15.8Hz), 7.55(1H, dd, J=7.9, 7.6Hz), 7.45(1H, d, J=15.8Hz), 4.08(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz).

【0150】実施例25

(E)-8-(3-アセチル-4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物26)

参考例10で得られる化合物j, 1.00g (2.168ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム15mg (0.021ミリモル)及び(1-エトキシビニル)トリブチルスズ0.74ml (2.190ミリモル)を用い、実施例23とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物26, 407mg (収率44%)を薄黄色針状晶として得た。

【0151】融点: 193.9-194.7℃

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_4O_4$ として

理論値 (%): C 65.08, H 6.64, N 13.20

実測値 (%): C 65.11, H 6.71, N 13.23

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 1694, 1657, 1501, 1439, 1267.

【0152】NMR (270MHz; $CDCl_3$) δ (ppm): 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 7.75(1H, d, J=15.8Hz), 7.66(1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.01(1H, d, J=8.6Hz), 6.85(1H, d, J=15.8Hz), 4.13-3.95(4H, m), 4.05(3H, s), 3.97(3H, s), 2.65(3H, s), 1.90-1.65(4H, m), 1.00(3H, t, J=7.6Hz), 0.97(3H, t, J=7.6Hz).

【0153】実施例26

(E)-4-メトキシ- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-3-カルボン酸(化合物27)

実施例25で得られた化合物26, 200mg (0.471ミリモル)を用い、実施例24とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサン/水より再結晶し、化合物27, 190mg (収率95%)を黄色粉末として得た。

【0154】融点: 209°C (分解)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1687, 1657, 1543, 1503, 1262.

NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 12.78(1H, br s), 8.05(1H, d, J=2.3Hz), 7.89(1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.62(1H, d, J=15.8Hz), 7.26(1H, d, J=15.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.6Hz), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.87(3H, s), 3.83(2H, t, J=7.3Hz), 1.77-1.53(4H, m), 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(3H, t, J=7.3Hz).

FAB-MS: 427(M+H)⁺.

【0155】実施例27

(E)-8-(3-アセチル-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物28)

参考例12で得られる化合物m, 500mg (1.187ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム10mg (0.014ミリモル)及び(1-エトキシビニル)トリブチルスズ0.41ml (1.214ミリモル)を用い、実施例23とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物28, 174mg (収率61%)を黄色針状晶として得た。

【0156】融点: 238.1-239.3°C

元素分析値: C₂₆H₂₁FN₄O₃ · 0.6 H₂Oとして
理論値(%): C 60.78, H 5.66, N 14.18
実測値(%): C 60.50, H 5.42, N 14.31
IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1684, 1657, 1652, 1541, 1437.

【0157】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 8.13(1H, dd, J=6.9, 2.3Hz), 7.78(1H, d, J=15.8Hz), 7.74-7.68(1H, m), 7.20(1H, dd, J=10.6, 8.6Hz), 6.92(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.08(3H, s), 2.69(3H, d, J=5.0Hz), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz).

【0158】実施例28

(E)- β -(1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン-8-イル)-4-フルオロスチレン-3-カルボン酸 (化合物29)

実施例27で得られた化合物28, 450mg (1.165ミリモル)を用い、実施例24とほぼ同様な操作を行った。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し、化合物29, 187mg (収率41%)を薄茶色粉末として得た。

【0159】融点: 247°C (分解)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1695, 1658, 1547, 1538, 1440.

NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.18-8.15(1H, m), 8.00-7.90(1H, m), 7.67(1H, d, J=15.8Hz), 7.35-7.28(1H, m), 7.33(1H, d, J=15.8Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 4.02(3H, s), 3.91(2H, q, J=6.9Hz), 1.25(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

FAB-MS: 387(M+H)⁺.

【0160】実施例29

(E)-8-(4-アセチル-3-メトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物30)

参考例16で得られる化合物qの粗結晶200mg、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム6mg (0.009ミリモル)及び(1-エトキシビニル)トリブチルスズ0.27ml (0.799ミリモル)を用い、実施例23とほぼ同様の操作を行い、化合物30, 50mg (収率32%)を得、さらに酢酸エチルより再結晶し、黄色針状晶を得た。

【0161】融点: 236.1-237.2°C

元素分析値: C₂₁H₂₄N₄O₄ · 0.3 H₂Oとして
理論値(%): C 62.77, H 6.17, N 13.94
実測値(%): C 62.90, H 6.16, N 13.79

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1697, 1655, 1594, 1543, 1409.

【0162】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=15.8Hz), 7.26(1H, d, J=8.3Hz), 7.10(1H, s), 6.99(1H, d, J=15.8Hz), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(3H, s), 3.99(3H, s), 2.63(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz).

【0163】実施例30

(E)- β -(7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン-8-イル)スチレン-4-スルホン酸 (化合物31)

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-スチルキサンチン(WO92/06976号公報)500mg (1.42ミリモル)をクロロホルム5mlに溶解し、0°Cでクロロスルホン酸0.28ml (4.26ミリモル)を滴下した。3時間加熱還流後、反応液を氷水20mlに注入した。クロロホルム層を分離後、水層をテトラヒドロフランで5回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、化合物31, 240mg (収率39%)を薄黄色粉末として得た。

【0164】融点: >270°C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3400(br), 1676, 1543.

NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, d, J=15.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.4Hz), 7.38(1H, d, J=15.8Hz), 4.04(3H, s), 4.00(2H,

t, J=7.9Hz), 3.84(2H, t, J=7.9Hz), 1.80-1.50(4H, m), 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 0.87(3H, t, J=7.4Hz).

【0165】参考例1

8-ヒドロキシメチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物a)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 28, 487 (1985)] 10.0g (44.2ミリモル) 及びグリコール酸16.8g (221ミリモル) の混合物を、110℃で15分間加熱した。冷却後、ジオキサン60ml及び水100mlを加え、次いで水酸化ナトリウムを加えて、pH14に調整した。30分間加熱還流後、冷却し、濃塩酸を加えて中和した。析出した結晶を濾取、乾燥して、化合物a, 10.6g (収率90%) を白色粉末として得た。

【0166】融点: 220.1-221.0℃

元素分析値: C₁₂H₁₈N₄O₃ として

理論値 (%): C 54.12, H 6.81, N 21.04

実測値 (%): C 53.94, H 6.97, N 20.85

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3300(br), 1703, 1632, 1556, 1510.

【0167】NMR (90MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 4.50(2H, s), 4.15-3.80(4H, m), 3.65-2.80(2H, brs), 1.90-1.45(4H, m), 1.10-0.80(6H, m).

EI-MS: 266 (M)⁺.

【0168】参考例2

8-ヒドロキシメチル-7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物b)

参考例1で得られた化合物a, 1.00g (3.76ミリモル) をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、炭酸カリウム1.30g (9.40ミリモル)、次いでヨウ化メチル0.47ml (7.52ミリモル) を加え、50℃で1時間攪拌した。不溶物を濾別し、水60mlを加え、クロロホルム25mlで3回抽出した。抽出液を水で2回、次いで飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシクロヘキサンより再結晶し、化合物b, 735mg (収率70%) を黄色針状晶として得た。

【0169】融点: 111.4-111.8℃

元素分析値: C₁₃H₂₀N₄O₃ として

理論値 (%): C 55.70, H 7.19, N 19.99

実測値 (%): C 55.73, H 7.45, N 19.64

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3300(br), 1706, 1665, 1541.

【0170】NMR (90MHz; CDCl₃) δ (ppm): 4.76(2H, s), 4.20-3.90(4H, m), 4.02(3H, s), 2.40(1H, brs), 1.90-1.50(4H, m), 1.05-0.80(6H, m).

EI-MS: 280 (M)⁺.

【0171】参考例3

7-メチル-1, 3-ジプロピル-8-キサンチンカル

バルデヒド (化合物c)

参考例2で得られた化合物b, 800mg (2.85ミリモル) のクロロホルム80ml溶液に二酸化マンガ2.48g (28.5ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 1%メタノール/クロロホルム) で分離・精製し、化合物c, 440mg (収率56%) を薄黄色粉末として得た。

10 【0172】融点: 129.8-130.4℃

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1716, 1694, 1664, 1591, 1543.

NMR (90MHz; CDCl₃) δ (ppm): 9.95(1H, s), 4.33(2H, s), 4.15-3.90(4H, m), 2.00-1.50(4H, m), 1.05-0.80(6H, m).

EI-MS: 278 (M)⁺.

【0173】参考例4

1, 3-ジエチル-8-ヒドロキシメチルキサンチン (化合物d)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 75, 114 (1953)] 5.0g (25.2ミリモル) 及びグリコール酸8.4g (111ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をメタノールより再結晶し、化合物d, 3.56g (収率60%) を白色針状晶として得た。

【0174】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 13.26(1H, brs), 5.50(1H, brs), 4.51(2H, s), 4.02(2H, q, J=6.9Hz), 3.93(2H, q, J=6.9Hz), 1.22(3H, t, J=6.9Hz), 1.12(3H, t, J=6.9Hz).

EI-MS: 238 (M)⁺.

【0175】参考例5

1, 3-ジエチル-8-ヒドロキシメチル-7-メチルキサンチン (化合物e)

参考例4で得られた化合物d, 2.00g (8.40ミリモル) を用い、参考例2とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶し、化合物e, 1.88g (収率89%) を白色針状晶として得た。

40

【0176】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 5.54(1H, t, J=5.9Hz), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 4.01(2H, q, J=6.9Hz), 3.92(2H, q, J=6.9Hz), 3.91(3H, s), 1.21(3H, t, J=6.9Hz), 1.12(3H, t, J=6.9Hz).

EI-MS: 252 (M)⁺.

【0177】参考例6

1, 3-ジエチル-7-メチル-8-キサンチンカルバルデヒド (化合物f)

参考例5で得られた化合物e, 1.00g (3.96ミリモル) を用い、参考例3とほぼ同様の操作を行った。

50

得られた粗結晶をヘキサン／酢酸エチルより再結晶し、化合物 f, 404 mg (収率41%) を薄黄色板状晶として得た。

【0178】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 9.93 (1H, s), 4.35 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=6.9Hz), 4.10 (2H, q, J=6.9Hz), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz).

EI-MS : 250(M)⁺.

【0179】参考例7

(E)-8-(3-ブロモステリル)-1, 3-ジエチルキサンチン (化合物 g)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル 2.0 g (10.1ミリモル) のジオキサン 34 ml-水 68 ml 混合溶液に、3-ブロモ桂皮酸 2.52 g (11.1ミリモル) 及び 3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.90 g (15.2ミリモル) を加え、pH 5.5 に調節しながら室温で40分間攪拌した。反応液に4N水酸化ナトリウムを加え、pH>14とした後、20分間加熱還流した。冷却後、中和し、析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフラン／水より再結晶し、化合物 g, 2.01 g (収率37%) を薄緑色板状晶として得た。

【0180】融点: >270℃

元素分析値: C₁₇H₁₇BrN₄O₂ として

理論値 (%): C 52.46, H 4.40, N 14.39

実測値 (%): C 52.54, H 4.44, N 14.37

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1683, 1636, 1492.

【0181】NMR (270MHz; CF₃COOD) δ (ppm) : 7.99 (1H, d, J=16.6Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.9Hz), 7.62 (1H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, t, J=7.9Hz), 7.19 (1H, d, J=16.6Hz), 4.40-4.30 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz).

【0182】参考例8

(E)-8-(3-ブロモステリル)-1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物 h)

参考例7で得られた化合物 g, 2.5 g (6.43ミリモル) をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.22 g (16.1ミリモル)、次いでヨウ化メチル 0.8 ml (12.9ミリモル) を加え、50℃で70分間攪拌した。冷却後、不溶物を濾別し、濾液に水を加えた。クロロホルムで3回抽出後、抽出液を水で3回、次いで飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、化合物 h の粗結晶 2.37 g (収率92%) を黄色固体として得、さらにシクロヘキサン／トルエンより再結晶し、化合物 h を黄色粉末として得た。

【0183】融点: 187.3-188.2℃

元素分析値: C₁₈H₁₉BrN₄O₂ として

理論値 (%): C 53.61, H 4.75, N 13.89

実測値 (%): C 53.83, H 4.63, N 13.70

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1694, 1654.

【0184】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.13 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46 (1H, d, J=15.8Hz), 7.37 (1H, t, J=8.2Hz), 4.11-4.03 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz).

【0185】参考例9

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 i)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル 3.0 g (13.3ミリモル) 及び 3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸 3.75 g (14.6ミリモル) を用い、参考例7とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサンより再結晶し、化合物 i, 3.43 g (収率58%) を黄色針状晶として得た。

【0186】融点: 279.8-280.6℃

元素分析値: C₂₀H₂₃BrN₄O₂ として

理論値 (%): C 53.70, H 5.18, N 12.52

実測値 (%): C 53.77, H 5.20, N 12.49

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1685, 1633, 1599, 1503, 1279.

【0187】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm) : 13.42 (1H, brs), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J=16.3Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, d, J=16.3Hz), 3.98 (2H, t, J=7.4Hz), 3.89 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7.4Hz), 1.80-1.52 (4H, m), 0.89 (6H, t, J=7.4Hz).

【0188】参考例10

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物 j)

参考例9で得られた化合物 i, 750 mg (1.68ミリモル) を用い、参考例8とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をヘキサン／酢酸エチルより再結晶し、化合物 j, 588 mg (収率76%) を薄黄色針状晶として得た。

【0189】融点: 209.4-210.8℃

元素分析値: C₂₁H₂₅BrN₄O₂ として

理論値 (%): C 54.67, H 5.46, N 12.14

実測値 (%): C 54.47, H 5.51, N 11.91

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1693, 1656, 1542, 1500, 1264.

【0190】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 7.83 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13-4.07 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.01-3.97 (2H, m), 3.95 (3H, s), 1.90-1.65 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4Hz).

【0191】参考例11

49

(E)-8-(3-ブromo-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物k)
5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)及び3-ブromo-4-フルオロ桂皮酸4.08g(16.7ミリモル)を用い、参考例7とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサンより再結晶し、化合物k, 2.90g(収率47%)を薄黄色粉末として得た。

【0192】融点: >300°C

元素分析値: $C_{17}H_{16}BrFN_4O_2$ として

理論値(%): C 50.14, H 3.96, N 13.76

実測値(%): C 50.27, H 3.80, N 13.66

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1688, 1637, 1501, 1248.

【0193】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36(1H, brs), 8.02(1H, dd, J=6.9, 2.0Hz), 7.73-7.68(1H, m), 7.60(1H, d, J=16.2Hz), 7.42(1H, t, J=8.6Hz), 7.07(1H, d, J=16.2Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz).

【0194】参考例12

(E)-8-(3-ブromo-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物m)
参考例11で得られた化合物k, 2.50g(6.14ミリモル)を用い、参考例8とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物m, 2.41g(収率93%)を黄色針状晶として得た。

【0195】融点: 217.6-219.2°C

元素分析値: $C_{18}H_{18}BrFN_4O_2$ として

理論値(%): C 51.32, H 4.30, N 13.30

実測値(%): C 51.52, H 4.20, N 13.34

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1692, 1649, 1543, 1504, 1439.

【0196】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.80(1H, dd, J=6.6, 2.0Hz), 7.70(1H, d, J=15.8Hz), 7.52-7.46(1H, m), 7.16(1H, t, J=8.3Hz), 6.84(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.07(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=6.9Hz).

【0197】参考例13

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4-メトキシメトキシスチリル)キサンチン(化合物n)
5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル4.0g(20.2ミリモル)及び3-メトキシ-4-メトキシメトキシ桂皮酸5.29g(22.2ミリモル)を用い、参考例7とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶をジオキサンより再結晶し、化合物n, 2.93g(収率36%)を薄黄色針状晶として得た。

【0198】融点: 223.4-224.3°C

元素分析値: $C_{26}H_{24}N_4O_6$ として

50

理論値(%): C 59.99, H 6.04, N 13.99

実測値(%): C 59.99, H 6.11, N 13.93

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1698, 1640, 1512, 1258.

【0199】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 1.36(1H, brs), 7.60(1H, d, J=16.2Hz), 7.30(1H, s), 7.10(2H, m), 6.99(1H, d, J=16.2Hz), 5.19(2H, s), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 3.94(2H, q, J=6.9Hz), 3.85(3H, s), 3.40(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.14(3H, t, J=6.9Hz).

10 【0200】参考例14

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4-メトキシメトキシスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物o)

参考例13で得られた化合物n, 2.0g(5.00ミリモル)を用い、参考例8とほぼ同様の操作を行った。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物o, 1.77g(収率85%)を黄色板状晶として得た。

【0201】融点: 179.4-180.6°C

元素分析値: $C_{21}H_{20}N_4O_6$ として

20 理論値(%): C 60.86, H 6.32, N 13.52

実測値(%): C 61.02, H 6.46, N 13.43

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1687, 1651, 1515, 1437, 1258.

【0202】NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.74(1H, d, J=15.8Hz), 7.17(2H, m), 7.10(1H, s), 6.78(1H, d, J=15.8Hz), 5.28(2H, s), 4.22(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.07(3H, s), 3.96(3H, s), 3.54(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz).

30 【0203】参考例15

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシ-3-メトキシスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物p)

参考例14で得られた化合物o, 1.50g(3.62ミリモル)をテトラヒドロフラン30mlに懸濁し、これに2N塩酸9mlを加え、1時間加熱還流した。氷冷下、反応液を2N水酸化ナトリウムで中和し、さらに水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、化合物p, 1.08g(収率81%)を黄色板状晶として得た。

【0204】融点: 185.3-186.5°C

元素分析値: $C_{19}H_{22}N_4O_4 \cdot H_2O$ として

理論値(%): C 58.75, H 6.23, N 14.42

実測値(%): C 59.13, H 6.21, N 14.39

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 1687, 1657, 1650, 1515, 1276.

【0205】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 9.45(1H, brs), 7.59(1H, d, J=15.8Hz), 7.39(1H, d, J=2.0Hz), 7.19(1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.14(1H, d, J=15.8Hz), 6.81(1H, d, J=7.9Hz), 4.06(2H, q, J=6.9Hz)

50

z), 4.02(3H, s), 3.91(2H, q, J=6.9Hz), 3.86(3H, s), 1.26(3H, t, J=6.9Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz).

【0206】参考例16

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホンニルオキシスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物q)

参考例15で得られた化合物p, 371mg(1.002ミリモル)をピリジン7mlに溶解し、氷冷下無水トリフルオロメタンスルホン酸0.34ml(2.021ミリモル)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、化合物qの粗結晶523mg(定量的)を黄色固体として得た。

【0207】融点: 249.7-251.3℃

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1694, 1651, 1543, 1419, 1209.

NMR (270MHz; CDCl₃) δ (ppm): 7.75(1H, d, J=5.8Hz), 7.27-7.18(3H, m), 6.89(1H, d, J=15.8Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(3H, s), 3.99(3H, s), 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz).

EI-MS: 502(M)⁺.

【0208】参考例17

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)キサンチン(化合物r)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 75, 114(1953)]2.5g(12.6ミリモル)のジオキサン80ml-水40ml混合溶液に、3-メトキシ桂皮酸2.48g(13.9ミリモル)及び3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩3.62g(18.9ミリモル)を加え、該溶液をpH5.5に調整しながら室温で2時間攪拌した。反応液に4N水酸化ナトリウムを加え、pH>14とした後、これに水40mlを加え、20分間加熱還流した。冷却後、中和し、クロロホルム50mlを加えた。有機層を分離後、水層をさらにクロロホルム50mlで2回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)キサンチン(化合物r)2.10g(収率49%)を白色粉末として得

処方 化合物24

ラクトース	20 mg
馬鈴薯でんぶん	143.4 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
	0.6 mg

200 mg

【0216】製剤例2 細粒剤

*た。

【0209】融点: 270.6-272.5℃

元素分析値: C₁₈H₂₀N₄O₃として

理論値(%): C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値(%): C 63.20, H 6.01, N 16.34

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1686, 1634, 1500.

【0210】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7.

61(1H, d, J=16.4Hz), 7.34(1H, t, J=7.9Hz), 7.20-7.

18(2H, m), 7.07(1H, d, J=16.4Hz), 6.92(1H, d, J=8.

6Hz), 4.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.94(2H, q, J=6.8Hz),

3.81(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.14(3H, t, J=

6.8Hz).

【0211】参考例18

(E)-1, 3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物s)

参考例17で得られた化合物r, 1.70g(5.0ミリモル)をジメチルホルムアミド40mlに溶解し、これに、炭酸カリウム1.73g(12.5ミリモル)次いでヨウ化メチル0.62ml(10.0ミリモル)を加え、50℃で30分間攪拌した。冷却後、不溶物を濾過により除き、濾液に水100mlを加えた。クロロホルム50mlで3回抽出後、抽出液を水で2回次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 40%酢酸エチル/ヘキサン)で分離・精製し、さらにシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物s, 1.10g(収率62%)を薄黄色針状晶として得た。

【0212】融点: 153.4-154.8℃

元素分析値: C₁₉H₂₂N₄O₃として

理論値(%): C 64.39, H 6.26, N 15.81

実測値(%): C 64.34, H 6.38, N 15.82

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 1692, 1656, 1541.

【0213】NMR (270MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 7.

64(1H, d, J=15.8Hz), 7.40-7.30(4H, m), 6.97-6.92(1

H, m), 4.31-4.05(2H, m), 4.05(3H, s), 3.92(2H, q,

J=7.0Hz), 3.82(3H, s), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.13

(3H, t, J=7.0Hz).

【0214】製剤例1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。

【0215】

【表10】

20 mg

143.4 mg

30 mg

6 mg

0.6 mg

200 mg

※ ※常法により次の組成からなる細粒剤を作成した。

【0217】

【表11】

処方 化合物28	20 mg
ラクトース	655 mg
とうもろこしでんぶん	285 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40 mg
	1,000 mg

【0218】製剤例3 カプセル剤

* 【0219】

常法により次の組成からなるカプセル剤を作成した。

* 【表12】

処方 化合物30	20 mg
アビセル	99.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	120 mg

【0220】製剤例4 注射剤

※ 【0221】

常法により次の組成からなる注射剤を作成した。

※ 【表13】

処方 化合物1	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72 ml
	2.00 ml

【0222】製剤例5 シロップ剤

★ 【0223】

常法により次の組成からなるシロップ剤を作成した。

★ 【表14】

処方 化合物21	20 mg
精製白糖	30 mg
p-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル	40 mg
p-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル	10 mg
ストロベリーフレーバー	0.1 ml
水	99.8 ml
	100 ml

【0224】

☆ A2作用を有するキサンチン誘導体またはその薬理的に

【発明の効果】本発明により、優れた抗ア抗アデノシン ☆

許容される塩が提供される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

A61K 31/52

識別記号

ADD

庁内整理番号

7431-4C

FI

技術表示箇所

(72)発明者 塩崎 静男

静岡県富士市原田2162-9

◆ (72)発明者 野中 裕美

静岡県駿東郡清水町徳倉580-71